

EWELINA ŁUKASZYK, JOLANTA MAŁYSZKO

*II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
E-mail: jolanta.malyszko@umb.edu.pl*

ŻELAZO W CHOROBAH NEREK

Najpowszechniejszym współczesnym zaburzeniem w funkcjonowaniu nerek jest przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease, CKD). Jest ona wynikiem coraz częstszego występowania chorób uważanych za główne przyczyny przewlekłego uszkodzenia nerek, tj. cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Poza tym, przewlekłą chorobę nerek mogą wywołać kłębuszkowe zapalenia nerek, cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek. Do rzadszych przyczyn zalicza się nefropatię niedokrwinną, nefropatię zaporową, układowe choroby tkanki łącznej, skrobiawicę i sarkoidozę. O ile cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, dzięki coraz większej świadomości społecznej i badaniom profilaktycznym, rozpoznana zostaje zwykle na wczesnym etapie, o tyle przewlekła choroba nerek, z uwagi na brak specyficznych objawów i słabo rozwinięte możliwości badań przesiewowych, jest rozpoznawana późno, zwykle, gdy obecne są już jej powikłania.

Zgodnie z aktualną definicją KDIGO (2012) (ang. Kidney Disease: Improving Global Outcomes) CKD definiowana jest jako utrzymujące się ponad 3 miesiące, strukturalne bądź czynnościowe uszkodzenie nerek, mające implikacje dla zdrowia. Do wskaźników uszkodzenia nerek zalicza się między innymi spadek przesączania kłębuszkowego <60 ml/min/1,73m², albuminurię (tj. wydalanie albumin z moczem), nieprawidłowości w osadzie moczu, zaburzenia czynności cewek nerkowych, nieprawidłowości strukturalne wykrywane w badaniach obrazowych, nieprawidłowości histopatologiczne oraz stan po transplantacji nerki (KDIGO 2013).

W przewlekłej chorobie nerek dochodzi do stopniowego zmniejszenia się liczby czynnych nefronów, czego wynikiem jest spadek przesączania kłębuszkowego, co prowadzi m.in. do zwiększonego stężenia cytokin i wolnych rodników, które mogą być jedną z przyczyn subklinicznego stanu zapalnego towarzyszącego właściwie od początku trwania CKD. Do innych przyczyn stanu zapalnego w CKD zalicza się utajone infekcje bakteryjne lub wirusowe (chorzy z CKD mają całkowicie zaburzony układ immunologiczny – występuje u nich zarówno immunosupresja, jak i stan nadmiernej aktywacji), a potencjalnym źródłem infekcji jest zwykle jama ustna i choroby przyzębia, układ moczowy czy u chorych dializowanych, wytworzona przetoka tętniczo-żylna. Również stan zapalny toczący się w samej tkance nerkowej może być źródłem ogólnoustrojowego zapalenia. Nie należy również zapominać o chorobach towarzyszących, takich jak niewydolność serca, miażdżyca czy choroby płuc, które także mogą być powodem zwiększonego stężenia substancji prozapalnych. Miejscem syntezy cytokin i innych stymulatorów odpowiedzi zapalnej jest też w dużym stopniu tkanka tłuszczowa trzewna. Ponadto, w ostatnim czasie wskazywane są również czynniki genetyczne jako potencjalne modulatory odpowiedzi immunologicznej, ekspresji cytokin oraz czynników prozapalnych i promiażdżycowych (MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA 2006).

Do rutynowo oznaczanych wskaźników stanu zapalnego, których poziom istotnie wzrasta przy spadku przesączania kłębuszkowego < 60 ml/min/1,73 m², zalicza się między innymi podwyższone stężenie białka C-

-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) oraz fibrynogenu.

Stan zapalny odgrywa niezwykle istotną rolę w kontekście występowania jednego z najważniejszych powikłań przewlekłej choroby nerek – niedokrwistości, która w tym wypadku klasyfikowana jest jako niedokrwistość chorób przewlekłych (ang. anaemia of chronic disease, ACD). Niedokrwistość jest objawem towarzyszącym u niemal 90% chorych w zaawansowanym stadium przewlekłej choroby nerek (przy przesączaniu kłębuszkowym <30 ml/min/1,73m²). Dane dotyczące wcześniejszych stadiów są niepełne, głównie z uwagi na późne rozpoznanie CKD. Definicja niedokrwistości u chorych z CKD różni się nieznacznie od norm stosowanych w populacji ogólnej i zgodnie z wytycznymi KDIGO anemię towarzyszącą CKD rozpoznaje się przy stężeniu hemoglobiny (Hb) <13 g/dl u mężczyzn oraz <12 g/dl u kobiet (KDIGO 2013).

Niedokrwistość chorób przewlekłych jest ściśle związana z toczącym się ogólnoustrojowym zapaleniem, które prowadzi do zmniejszonej dostępności żelaza dla procesu erytropoezy pomimo prawidłowych jego zasobów w organizmie (WEISTEIN i współaut. 2002). Jest to patomechanizm charakterystyczny nie tylko dla przewlekłej choroby nerek, ale wszystkich chorób, którym towarzyszy subkliniczny stan zapalny różnego stopnia (np. reumatoidalne zapalenie stawów i inne choroby reumatologiczne, nieswoiste zapalenia jelit). Żelazo, pomimo prawidłowego stężenia i wystarczających zapasów, jest blokowane poprzez sekwestrację w obrębie komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego. Mamy w tym przypadku do czynienia z tzw. funkcjonalnym (czynnościowym) niedoborem żelaza, gdzie stężenie ferrytyny jest wysokie lub prawidłowe i towarzyszy temu niska saturacja transferyny.

Kluczowym elementem odpowiedzialnym za ten mechanizm jest hepcydyna, białko syntetyzowane głównie w hepatocytach. Wzrost stężenia hepcydyny prowadzi do obniżenia stężenia żelaza w osoczu (patrz „Wstęp” w tym zeszycie KOSMOSU), a tym samym mniejsza jest dostępność żelaza do syntezy hemoglobiny i w rezultacie prowadzi to do rozwoju niedokrwistości stanu zapalnego (niedokrwistości chorób przewlekłych) (ŁUKASZYK i MAŁYSZKO 2014). Hepcydyna zakwalifikowana została jako białko ostrej fazy (jej stężenie wzrasta w typie II odpowiedzi ostrej fazy stymulowanej przez interleuki-

nę-6, podobnie jak stężenie fibrynogenu, haptoglobiny oraz α 1-antytrypsyny) (NEMETH i współaut 2003). Jednakże jej stężenie wzrasta również pod wpływem interleukiny-1 α oraz interleukiny-1 β (LEE i współaut. 2005).

Na regulację stężenia hepcydyny wpływa wiele czynników, m.in. substancje pobudzające erytropoezę: erytropoetyna (poprzez wiązanie się receptorem EPO na powierzchni komórek wątrobowych), oraz czynnik wzrostu i różnicowania 15 (ang. growth differentiation factor 15, GDF15). Hamują one ekspresję hepcydyny w stanach nasilonej erytropoezy (ZHANG i ENNS 2009). Jednakże u chorych z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek leczonych erytropoetyną często dochodzi do funkcjonalnego niedoboru żelaza, gdzie hamujący wpływ erytropoetyny na ekspresję hepcydyny wydaje się być zniesiony przez silniej oddziałujące cytokiny prozapalne (MAŁYSZKO i współaut. 2010).

Innym czynnikiem wpływającym na zmniejszenie wytwarzania hepcydyny jest niedotlenienie organizmu, które poprzez oddziaływanie na indukowany hipoksją czynnik 1 (ang. hypoxia-inducible factor 1, HIF1) hamuje transkrypcję genów odpowiedzialnych za syntezę hepcydyny (PEYSSONNAUX i współaut. 2007).

Niedawno udało się, na modelu mysim, zidentyfikować nowe białko odpowiedzialne za supresję hepcydyny, erytoferron. Erytoferron wydzielany jest przez erytroblasty po stymulacji erytropoetyną i poprzez szlak JAK2-STAT5 prowadzi do zahamowania syntezy hepcydyny przez hepatocyty, co w rezultacie powoduje „odblokowanie” dostępności żelaza do procesu erytropoezy (KAUTZ i współaut. 2014).

Z uwagi na różnorodny patomechanizm prowadzący do rozwoju niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek, niezwykle istotna jest prawidłowa identyfikacja głównej przyczyny anemii, przed wdrożeniem skutecznego leczenia.

Podstawowym parametrem oceny ogólnoustrojowych zasobów żelaza jest oznaczenie stężenia ferrytyny. Bezwzględny niedobór żelaza rozpoznaje się przy stężeniu ferrytyny <20 μ g/l. Z uwagi na podwójną rolę ferrytyny, tj. białka magazynującego żelazo i białka ostrej fazy przy towarzyszącym CKD stanie zapalnym, jej stężenie w surowicy będzie wzrastać niezależnie od zapasów żelaza. Przyjmuje się zatem, iż w przypadku przewlekłej choroby nerek, a także prawdopo-

dobnie innych chorób z towarzyszącym stanem zapalnym, stężenie ferrytyny $<100 \mu\text{g/l}$ świadczy o niedoborze żelaza. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, w celu kompleksowej oceny ogólnoustrojowej gospodarki żelaza, powinno się również oznaczyć wysycenie transferryny żelazem (ang. transferrin saturation with iron, TSAT) oraz zawartość hemoglobiny w retikulocytach (ang. reticulocyte hemoglobin content, CHr). Alternatywnie można oznaczyć odsetek hipochromicznych erytrocytów (ang. hypochromic red blood cell, HRC) (GRZEGORZEWSKA 2007).

Jako optymalne parametry gospodarki żelazem przyjmuje się stężenie ferrytyny w surowicy pomiędzy $200\text{--}500 \mu\text{g/l}$, saturację transferryny $30\text{--}40\%$ oraz odsetek HRC $< 2,5\%$ (DONDESKI i współaut. 2009). Kompleksowe oznaczenie tych parametrów jest istotne w odróżnieniu niedostatecznego uwalniania żelaza z magazynów ustrojowych, w odpowiedzi na farmakologiczną stymulację erytropoetyną od funkcjonalnego niedoboru tego pierwiastka, spowodowanego „blokiem zapalnym” przy kluczowym udziale hepcydyny. W obu tych stanach stężenie ferrytyny będzie podwyższone, zaś niska będzie saturacja transferryny ($<20\%$). Różnicującym elementem może być odsetek hipochromicznych erytrocytów, których ilość wzrasta w przypadku „bloku zapalnego” (DONDESKI i współaut. 2009), jednakże ich ocena oraz badanie określające zawartość hemoglobiny w retikulocytach nie są stosowane w rutynowej praktyce klinicznej (MAŁYSZKO 2010).

Wczesne i odpowiednie wdrożenie leczenia niedokrwistości jest istotne w kontekście późniejszych powikłań, stąd ważna jest prawidłowa identyfikacja przyczyny anemii i jej eliminacja. Nie należy zapominać o innych przyczynach niedoboru żelaza u chorych na przewlekłą chorobę nerek. Należy wykluczyć utratę krwi przez przewód pokarmowy, przeanalizować dietę chorego (zalecana w CKD dieta ubogobiałkowa również może być powodem niedoboru żelaza) oraz przyjmowane przez niego leki (stosowane powszechnie inhibitory pompy protonowej oraz H₂-blokery zmniejszają wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego pomimo prawidłowej podaży w diecie) (ŁUKASZYK i MAŁYSZKO 2014).

Po wyeliminowaniu powyższych przyczyn można wdrożyć dożylną bądź doustną suplementację preparatami żelaza. Coraz częściej preferowana jest droga dożylna, szczególnie u chorych niedializowanych, co zostało potwierdzone w badaniach klinicznych (AGGAR-

WAL i współaut. 2003, VAN WYCK i współaut. 2005).

Zalecana doustna dawka żelaza to $100\text{--}200 \text{mg}$, zaś dożylna $25\text{--}150 \text{mg}$ na tydzień. Istnieje szereg działań niepożądanych, ograniczających możliwość skutecznego leczenia preparatami żelaza. Do najczęstszych powikłań suplementacji doustnej zaliczamy zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaś przy podaży dożylny należy liczyć się ze znacznie groźniejszymi powikłaniami, m.in. dusznością, spadkiem ciśnienia tętniczego (zwykle związanym ze zbyt wysoką dawką lub zbyt szybkim jej podaniem), a nawet wstrząsem anafilaktycznym (najczęściej opisywane działanie niepożądane dekstranu żelaza) (VAN WYCK i współaut. 2005). Długoterminowa podaż dożylna żelaza może zwiększać podatność na infekcje, nasilać reakcje zapalne, stres oksydacyjny (prowadzący do uszkodzenia śródłonka nerek), a także prowadzić do przeładowania ustroju żelazem.

Leczenie powinno się prowadzić do czasu uzupełnienia magazynów ogólnoustrojowych żelaza, zaś pierwszymi markerami oceny skuteczności krwiotwórczej są wzrost hematokrytu i stężenia hemoglobiny (MIRCESCU i współaut. 2006).

Obecnie dąży się do wyrównania zasobów żelaza przed wdrożeniem leczenia pochodnymi erytropoetyny. U chorych z CKD niewymagających dializoterapii oraz nieleczonej dotychczas czynnikami stymulującymi erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agents, ESA), docelowe wartości parametrów gospodarki żelaza to: stężenie ferrytyny $>100 \text{ng/ml}$, CHr 29pg/komórkę (lub HRC $<10\%$), TSAT $>20\%$ (DONDESKI i współaut. 2009). Zgodnie z wytycznymi KDIGO wszyscy chorzy otrzymujący ESA powinni otrzymać żelazo, jeżeli TSAT $\leq 30\%$, a stężenie ferrytyny w surowicy wynosi $\leq 500 \text{ng/ml}$. Podczas takiej terapii należy dokonywać oceny wskaźników gospodarki żelazowej co 3 miesiące (KDIGO 2012). Pomimo poważnych konsekwencji niedoboru żelaza coraz częściej zwraca się uwagę na niebezpieczeństwo związane z przeładowaniem ustroju tym pierwiastkiem, szczególnie w kontekście terapii pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Żelazo to broń obosieczna: niedobór wiąże się z rozwojem niedokrwistości i poważnymi jej powikłaniami, z drugiej zaś strony, nadmiar prowadzi do toksycznego uszkodzenia narządów poprzez różne mechanizmy.

Jak wspomniano powyżej, na podstawie kilku badań klinicznych wykazano przewa-

gę terapii preparatami dożylnymi żelaza nad jego podażą doustną. Jednakże nie jest to fizjologiczna forma dostarczania tego pierwiastka, bowiem pominięty zostaje mechanizm absorpcji jelitowej żelaza, w którym bierze udział mnóstwo pośrednich związków, między innymi hepcydyna. Ten skomplikowany biologiczny mechanizm został wytworzony w celu przeciwdziałania nadmiernej kumulacji żelaza w organizmie. Stąd też tylko około 1 mg żelaza dziennie jest wchłaniany w jelitach, podczas gdy odpowiednio zbilansowana dieta może dostarczyć średnio około 15 mg tego pierwiastka (FISHBANE i współaut. 2014). Przy podaży dożylny nie ma możliwości regulacji wchłaniania na poziomie jelitowym, dlatego też podany ładunek żelaza trafia bezpośrednio do krwiobiegu. Dochodzi wówczas do kumulacji żelaza w postaci niezwiązanej (ang. non-transferrin bound iron, NTBI). Pomiar NTBI nie należy do rutynowo przeprowadzanych badań, jednakże wykazano, że jego wartość istotnie koreluje z wątrobową zawartością żelaza oraz stężeniem ferrytyny (GAWEDA i współaut. 2014). Do puli NTBI zalicza się „labilne” (?) żelazo osoczowe (ang. labile plasma iron), które ma właściwości przenikania przez błony komórkowe i działanie redukujące. Tym

samym odgrywa istotną rolę w indukcji powstawania reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species, ROS) i nasila stres oksydacyjny. Żelazo w postaci niezwiązanej jest niezbędnym pierwiastkiem dla rozwoju mikroorganizmów, stąd też wysokie stężenie NTBI zwiększa także podatność na infekcje (HOEN i współaut. 1995, WEINBERG 2009). Co więcej, wyłącznie żelazo związane z transferyną może być wykorzystane w procesie erytropoezy (GAWEDA i współaut. 2014).

Najczęściej oznaczanym parametrem przy kontroli magazynów żelaza w organizmie jest stężenie ferrytyny, przy czym złotym standardem dla określenia faktycznych zapasów żelaza jest oznaczenie żelaza w szpiku kostnym (okazało się bowiem, że u chorych hemodializowanych przy stężeniu ferrytyny w osoczu >124 mg/ml stwierdzano znaczne zwiększenie zawartości żelaza w szpiku kostnym (MIRAHMADI i współaut. 1997)). Jednakże stężenie ferrytyny, które jak już wspomniano może się zmieniać nie tylko w zależności od zawartości żelaza w ustroju, wydaje się być niewystarczającym parametrem. Stąd też dąży się do kompleksowej oceny ogólnoustrojowych magazynów żelaza, również przy udziale metod obrazowania, m.in. rezonansu magnetycznego wątroby.

ŻELAZO W CHOROBACH NEREK

Streszczenie

Coraz powszechniej występujące choroby nerek mają wpływ na prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu, w tym również na metabolizm żelaza. Przewlekła choroba nerek, jako jedna z przyczyn przewlekłego subklinicznego stanu zapalnego, prowadzi do zmniejszenia dostępności żelaza dla erytropoezy, czego następstwem jest rozwój niedokrwistości chorób przewlekłych. W procesie tym kluczową rolę odgrywa hepcydyna. Poznanie szczegółowego

patomechanizmu rozwoju niedokrwistości spowodowanej funkcjonalnym niedoborem żelaza jest niezwykle istotne w kontekście wdrożenia skutecznego i bezpiecznego leczenia. Stosowanie preparatów żelaza z jednej strony prowadzi do wyrównania cech anemii, z drugiej zaś istnieje niebezpieczeństwo przedładowania ustroju żelazem, szczególnie przy dożylny podaży tego pierwiastka.

IRON IN RENAL DISEASES

Summary

Increased prevalence of kidney diseases have an impact on the proper functioning of the entire body, including the iron metabolism. Chronic kidney disease, as one of the causes of chronic subclinical inflammation, leads to reduced availability of iron for erythropoiesis, which results in the development of anaemia of chronic disease. The key role in this process is played by hepcidin. Understand-

ing the detailed pathomechanism of development of anaemia caused by functional iron deficiency is very important in regard to the implementation of an effective and safe treatment. Iron supplementation on the one hand leads to compensation of anaemia, on the other hand there is associated with the risk of iron overload, especially for the intravenous iron supplementation.

LITERATURA

- AGGARWAL H. K., NAND N., SINGH S., SINGH M., HEMANT, KAUSHIK G., 2003. *Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin*. J. Assoc. Physicians. 51, 170-174.
- DONDERSKI R., KARDYMOWICZ A., MANITIUS J., 2009. *Niedokrwistość nerkopochodna. Wybrane aspekty diagnostyki i terapii*. Choroby Serca i Naczyń 6, 82-93.
- FISHBANE S., MATHEW A., VAZIRI N. D., 2014. *Iron toxicity: relevance for dialysis patients*. Nephrol. Dial. Transplant. 29, 255-259.
- GAWEDA A. E., GINZBURG Y. Z., CHAIT Y., GERMAIN M. J., ARONOFF G. R., RACHMILEWITZ E., 2014. *Iron dosing in kidney disease: inconsistency of evidence and clinical practice*. Nephrol. Dial. Transplant. doi: 10.1093/ndt/gfu104.
- GRZEGORZEWSKA A. E., 2007. *Stosowanie preparatów żelaza u niedializowanych chorych z przewlekłą chorobą nerek*. Pol. Arch. Med. Wewn. 117, 172-177.
- HOEN B., KESSLER M., HESTIN D., MAYEUX D., 1995. *Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicentre prospective survey*. Nephrol. Dial. Transplant. 10, 377-381.
- KAUTZ L., JUNG G., VALORE E. V., RIVELLA S., NEMETH E., TOMAS GANZ T., 2014. *Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism*. Nature Genet. 46, 678-684.
- KDIGO, 2012. *Clinical practise guideline for anemia and chronic kidney disease*. Kidney Internat. Supplements 2, 279-335.
- KDIGO, 2013. *Clinical practise guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. Kidney Internat. Supplements 3, 2-150.
- LEE P., PENG H., GELBART T., WANGL., BEUTLER E., 2005. *Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 1906-1910.
- ŁUKASZYK E., MAŁYSZKO J., 2014. *Żelazo a stan zapalny w chorobach nerek*. Przegląd Lekarski, 71, 95-97.
- MAŁYSZKO J., 2010. *Niedokrwistość w chorobach serca i nerek - spojrzenie nefrologa*. Kardiologia oparta na faktach 1, 99-106.
- MAŁYSZKO J., MAŁYSZKO J. S., KOC-ŻURAWSKA E., ŻURAWSKI M., MYŚLIWIEC M., 2010. *Hepcydyna, nowy czynnik patogenetyczny niedokrwistości u chorych hemodializowanych - ocena metod oznaczania*. Nefrol. Dial. Pol. 14, 51-54.
- MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA J., 2006. *Kontrowersje na temat zespołu niedożywienie, zapalenie, miażdżyca (MIA) w przewlekłej niewydolności nerek*. Nefrol. Dial. Pol. 10, 88-90.
- MIRAHMADI K. S., PAUL W. L., WINER R. L., DABIR-VAZIRI N., BYER B., GORMAN J. T., ROSEN S. M., 1997. *Serum ferritin level determinant of iron requirement in hemodialysis patients*. JAMA, 238, 601-603.
- MIRCESCU G., GÂRNEATA L., CAPUSA C., URSEA N., 2006. *Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialysis chronic renal failure patient*. Nephrol. Dial. Transplant. 21, 120-124.
- NEMETH E., VALORE E. V., TERRITO M., SCHILLER G., LICHTENSTEIN A., GANZ T., 2003. *Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein*. Blood 101, 2461-2463.
- PEYSSONNAUX C., ZINKERNAGEL A. S., SCHUEPBACH R. A., RANKIN E., VAULONT S., HAASE V. H., NIZET V., JOHNSON R. S., 2007. *Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs)*. J. Clin. Invest. 117, 1926-1932.
- VAN WYCK D. B., ROPPOLO M., MARTINEZ C. O., MAZEY R. M., MCMURRAY S., 2005. *A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD*. Kidney Int, 68, 2846-2856.
- WEINBERG E. D., 2009. *Iron availability and infection*. Biochim. Biophys. Acta 1790, 600-605.
- WEISTEIN D. A., ROY C. N., FLEMING M. D., LODA M. F., WOLFS DORF J. I., ANDREWS N. C., 2002. *Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease*. Blood, 100, 3776-3781.
- ZHANG A. S., ENNS C. A., 2009. *Molecular mechanisms of normal iron homeostasis*. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 207-214.